

# Rektumkarzinom

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>4</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	4
2.2 Epidemiologie .....	5
2.3 Pathogenese .....	7
2.4 Risikofaktoren .....	7
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b> .....	<b>8</b>
3.1 Vorbeugung .....	8
3.2 Früherkennung .....	8
3.2.1 Bevölkerung (Screening) .....	8
3.2.2 Risikogruppen .....	9
3.2.2.1 Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom .....	9
3.2.2.2 Hereditäre kolorektale Karzinome .....	9
3.2.2.3 Colitis ulcerosa .....	10
3.2.2.4 Morbus Crohn .....	10
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>10</b>
4.1 Symptome .....	10
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>11</b>
5.2 Diagnostik .....	11
5.2.1 Erstdiagnose .....	11
5.3 Klassifikation .....	11
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität .....	12
<b>6 Therapie</b> .....	<b>12</b>
6.1 Therapiestruktur .....	12
6.1.1 Stadium I .....	13
6.1.1.1 T1 (niedriges Rezidivrisiko) .....	13
6.1.1.2 T1 (höheres Rezidivrisiko) - T4 .....	14
6.1.2 Stadien II und III .....	14
6.1.2.1 Operation - Stadien II und III .....	14
6.1.2.2 Strahlentherapie - Stadien II und III .....	15
6.1.2.3 Strahlenchemotherapie - Stadien II und III .....	15
6.1.2.4 Adjuvante (postoperative) Chemotherapie - Stadien II und III .....	16
6.1.4 Stadium IV .....	17
6.1.4.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen .....	18
6.1.4.1.1 Resektabilität .....	18

6.1.4.1.2	Resektion von Lebermetastasen .....	19
6.1.4.1.3	Resektion von Lungenmetastasen .....	19
6.1.4.1.4	Perioperative medikamentöse Tumorthherapie .....	20
6.1.4.2	Konversionstherapie .....	20
6.1.4.3	Palliative Therapie .....	21
6.1.4.3.1	Induktionstherapie .....	21
6.1.4.3.1.1	RAS Wildtyp .....	22
6.1.4.3.1.2	RAS Mutationen .....	23
6.1.4.3.2	Erhaltungstherapie .....	23
6.1.4.3.3	Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie .....	24
6.1.4.3.4	Resektion eines asymptomatischen Primärtumors .....	25
6.1.4.3.5	Lokale Therapie bei Oligometastasierung .....	25
6.1.4.3.6	Peritonealkarzinose .....	25
6.2	Therapiemodalitäten .....	26
6.2.1	Operation .....	26
6.2.1.1	Primärtumor .....	26
6.2.1.2	Operativer Zugang .....	26
6.2.1.3	Besondere Situationen .....	26
6.2.2	Strahlentherapie .....	26
6.2.3	Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen .....	27
6.2.3.1	Aflibercept .....	27
6.2.3.2	Bevacizumab .....	27
6.2.3.3	Capecitabin .....	27
6.2.3.4	Cetuximab .....	28
6.2.3.5	5-Fluorouracil .....	28
6.2.3.6	Irinotecan .....	28
6.2.3.7	Mitomycin .....	28
6.2.3.8	Oxaliplatin .....	29
6.2.3.9	Panitumumab .....	29
6.2.3.10	Ramucirumab .....	29
6.2.3.11	Regorafenib .....	29
6.2.3.12	Trifluridin / Tipiracil .....	30
	<b>7 Rehabilitation .....</b>	<b>30</b>
	<b>8 Nachsorge .....</b>	<b>30</b>
	<b>9 Literatur .....</b>	<b>31</b>
	<b>11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle .....</b>	<b>33</b>
	<b>12 Studienergebnisse .....</b>	<b>33</b>
	<b>13 Zulassungsstatus .....</b>	<b>33</b>

<b>14 Links.....</b>	<b>33</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>33</b>
<b>16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>36</b>

# Rektumkarzinom

Stand: August 2017

Autoren: Ralf-Dieter Hofheinz, Dirk Arnold, Markus Borner, Gunnar Folprecht, B. Michael Ghadimi, Ullrich Graeven, Holger Hebart, Susanna Hegewisch-Becker, Volker Heinemann, Thomas Meybier, Ron Pritzkeleit, Claus Rödel, Werner Scheithauer, Josef Thaler, Bernhard Wörmann

Autoren früherer Versionen: Hans-Joachim Schmoll

## 1 Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70-75 Jahren. Personen mit genetischer oder erworbener Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken.

Für die Früherkennung stehen nicht-invasive Untersuchungsverfahren auf okkultes Blut im Stuhl als Trigger für die Durchführung einer endoskopischen Untersuchung oder die direkte Durchführung einer flexiblen endoskopischen Untersuchung des Dickdarms zur Verfügung. Beide Verfahren senken die krebspezifische Mortalität, in Deutschland wird die Vorsorge-Koloskopie bevorzugt empfohlen.

Die Therapie von Patienten mit Rektumkarzinom orientiert sich am Krankheitsstadium bei Erst-diagnose. Im Stadium I steht die Operation an erster Stelle. In den Stadien II und III wird die präoperative Strahlenchemo- oder Strahlentherapie empfohlen. Eine adjuvante Chemotherapie kann zur weiteren Senkung des Rückfallrisikos beitragen.

Für die Mehrzahl von Patienten im Stadium IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit Linderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit. Bei einer Subgruppe von Patienten ist auch in dieser Situation eine Heilung möglich. Für die medikamentöse Therapie im Stadium IV stehen sehr unterschiedliche Substanzen aus dem Bereich der Zytostatika, der monoklonalen Antikörper und der gezielten Therapie zur Verfügung. Die optimale Kombination und Sequenz ist Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion.

Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Die UICC definiert Rektumkarzinome als Tumoren, deren aboraler Rand (Unterrand) bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist [1]. Die weiter proximal gelegenen Karzinome bis einschließlich der Ileozökalklappe werden als Kolonkarzinom definiert. Der ESMO Consensus schlägt eine neue Definition unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Messergebnisse in den bildgebenden Verfahren vor [2].

Histologisch liegt bei über 95 % der Patienten ein Adenokarzinom vor. Andere seltenere Histologien im Rektum sind neuroendokrine Tumoren, Lymphome, Sarkome oder Plattenepithelkarzinome.

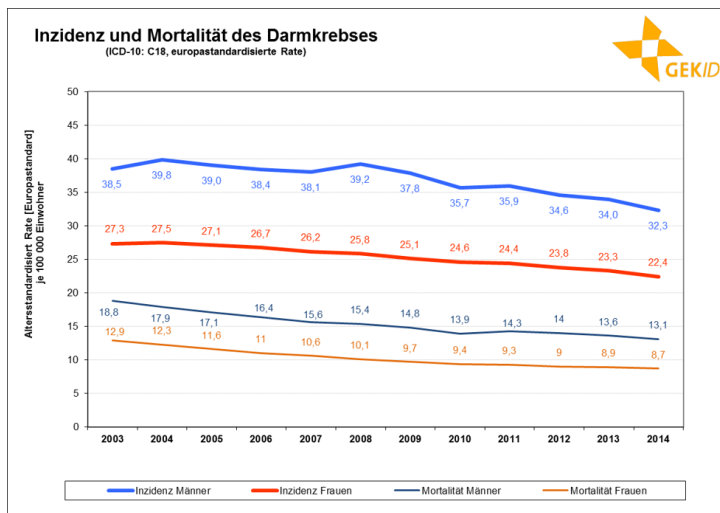
Kolon- und Rektumkarzinome haben viele Gemeinsamkeiten in Ätiologie und Histologie. Sie unterscheiden sich allerdings in der präoperativen, der operativen und der adjuvanten Therapiestrategie. In den Onkopedia - Leitlinien werden diese getrennt behandelt. Thema dieser Leitlinie ist das Adenokarzinom des Rektums. Es macht in Deutschland 30-40% der kolorektalen Karzinome aus.

## 2.2 Epidemiologie

In der Routineauswertung der Krebsregister werden üblicherweise alle Formen von Dickdarm -, Rektum- und Analkrebs zusammengefasst (ICD-10: C18-C21). Jährlich werden ungefähr 33.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 29.500 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [3]. Darmkrebs liegt damit bei Frauen an zweiter Stelle, bei Männern an dritter Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Etwa zwei Drittel der Fälle (Männer 60%, Frauen 66%) betreffen den Dickdarm (ICD-10: C18). Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtgruppe (C18-C21) wird mit 52% angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 63%. Patienten mit Kolonkarzinom haben eine etwas bessere Prognose als Patienten mit Rektumkarzinom. Die absolute Differenz liegt bei 3% [4].

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sinken, ebenso wie Sterberaten, seit etwa 10-15 Jahre ab, siehe [Abbildung 1](#). Seit 2005 sind die Inzidenzraten im Durchschnitt um 1,9% (Männer) bzw. 2,1% jährlich zurückgegangen. Bei der Sterblichkeit war der Rückgang im gleichen Zeitraum noch geringfügig höher (Männer -2,7% / Jahr, Frauen: -3,1% / Jahr). Diese epidemiologischen Daten stimmen mit jenen in Österreich und der Schweiz überein [5, 6]. In Österreich ging die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate in den letzten 10 Jahren um 25%, die Sterberate sogar um annähernd 30% zurück.

**Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Darmkrebses in Deutschland (europastandardisierte Rate )**

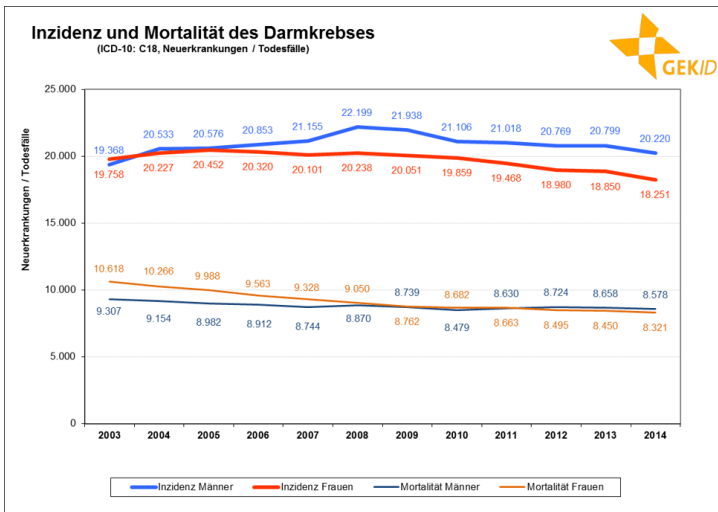


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Auch bei den Neuerkrankungszahlen und Todesfällen ist ein Rückgang zu beobachten (Erkrankungsfälle: Männer: -0,1%/Jahr, Frauen: -1,2%/Jahr; Todesfälle: Männer: -0,4%/Jahr, Frauen: -1,9%/Jahr im Durchschnitt). Dieser fällt allerdings geringer aus als bei den Raten. Das liegt an der Veränderung des Bevölkerungsaufbaus mit einer Zunahme von Personen im höheren Alter, siehe [Abbildung 2](#).

**Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Darmkrebses in Deutschland (Neuerkrankungen / Todesfälle)**

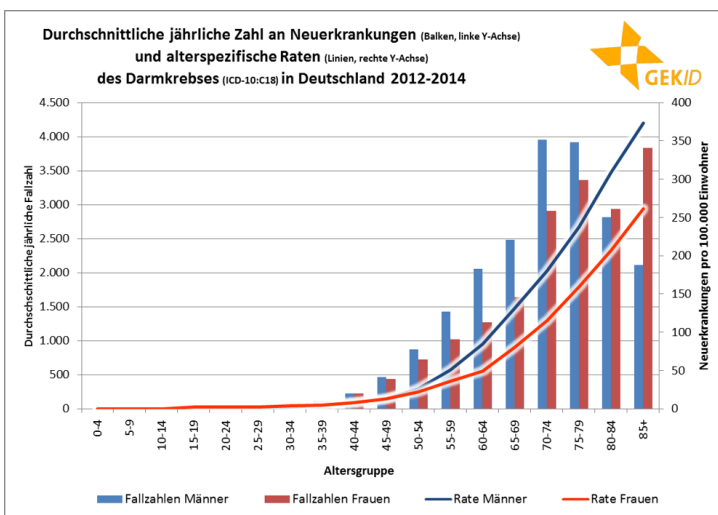


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 73 Jahre, bei Frauen 75 Jahre. Das mediane Sterbealter liegt bei 76 Jahren (Männer) bzw. 81 Jahren (Frauen). Die meisten Fälle treten bei Männern in den Altersgruppen 70 bis 80 Jahre auf; bei Frauen in der Altersgruppe 85 Jahre und älter. Bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung liegen die höchsten Erkrankungsrate bei beiden Geschlechtern in der höchsten Altersgruppe, siehe [Abbildung 3](#).

**Abbildung 3: Altersverteilung der Inzidenz spezifische Inzidenzrate des Dickdarmkrebses in Deutschland - altersspezifische Fallzahlen und Raten**



Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausbe- rechnung des Statistischen Bundesamtes (V1) zugrunde, kann in den nächsten 30 Jahren allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung mit einem Anwachsen der Fallzahlen um rund 40% auf fast 55.000 Erkrankungsfälle (2050) pro Jahr gerechnet werden.



## 2.3 Pathogenese

Das kolorektale Karzinom ist biologisch heterogen. Der „klassische“ Weg der Adenom-Karzinom-Sequenz ist molekularbiologisch mit primären Mutationen im *APC*-Gen und chromosomaler Instabilität assoziiert. Ein anderer Entstehungsweg geht über die sogenannten serratierten Adenome mit epigenetischen Promotor-(CpG)-Methylierungen und hoher Mikrosatelliten-Instabilität, daneben gibt es Mischformen. Innerhalb dieser Gruppen gibt es eine breite biologische Vielfalt, auch abhängig von der anatomischen Lokalisation innerhalb des Dickdarms.

## 2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- definierte genetische Krankheitsbilder (etwa 3% der Neuerkrankungen)
  - Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch Syndrom [OMIM ID # 120435] [7] mit Mutationen in den Genen:
    - *MSH2* (HNPCC1): etwa 60 % der Patienten
    - *MLH1* (HNPCC2): etwa 30 % der Patienten
    - *PMS1* (HNPCC3), *PMS2* (HNPCC4), *MSH6* (HNPCC5), *TFGBR2* (HNPCC6), *MLH3* (HNPCC7)
  - Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) mit Keimbahnmutationen innerhalb des *APC* Gens (1%) [OMIM ID # 175100] [7]
  - Attenuierte Familiäre Adenomatöse Polyposis (AAPC) mit Keimbahnmutationen im 5' Ende des *APC* Gens und komplettem Funktionsverlust [OMIM ID # 175100] [7]
  - Peutz - Jeghers - Syndrom mit Keimbahnmutationen im *STK11* Gen
  - Cowden - Syndrom mit Keimbahnmutationen in *PTEN* Genen
- anamestisch genetische Belastung
  - Erkrankung bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades vor dem 50. Lebensjahr
- kolorektale Adenome als Vorläufer sporadischer Karzinome (Adenom-Karzinom-Sequenz)
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen
  - Colitis ulcerosa
  - Morbus Crohn
- toxisch\*
  - hoher Alkoholkonsum
  - Rauchen
- Ernährung\*
  - ballaststoffarm
  - fettreich
  - hoher Anteil an rotem Fleisch und verarbeiteten Wurstwaren
  - geringer Anteil an Gemüse
- Lebensstil\*
  - Adipositas
  - Bewegungsmangel

\*Aufgrund methodischer Einschränkungen (Studiendesign, unterschiedliche Kultur- und Lebenskreise, Selbsteinstufung der Teilnehmer, multifaktorielles Geschehen u. a.) haben die Daten zu toxischen, Ernährungs- und Lebensstil-assoziierten Risikofaktoren nicht dieselbe Wertigkeit wie die Daten zu den anderen, oben aufgeführten Risikofaktoren.

## 3 Vorbeugung und Früherkennung

### 3.1 Vorbeugung

Die Empfehlungen zur Vorbeugung eines kolorektalen Karzinoms beziehen sich auf die bisher identifizierten erworbenen Risikofaktoren:

- Abtragung von Adenomen
  - Die Abtragung von Adenomen ist eine Vorbeugungsmaßnahme durch die Entfernung von Vorläuferstufen des Karzinoms. Dieser Eingriff wird im Rahmen der endoskopischen Früherkennungsmaßnahmen vorgenommen.
- Lebensgewohnheiten
  - Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Personen
  - regelmäßige, körperliche Bewegung
  - Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum
  - Verzicht auf Tabakkonsum
- Ernährung
  - ballaststoffreich (30 g/Tag)
  - reich an Folsäure, Kalzium und Vitamin B6
  - vermehrter Konsum von Obst und Gemüse
  - rotes bzw. verarbeitetes Fleisch nicht täglich

Die umfangreichsten Daten für die medikamentöse Prävention liegen zu Acetylsalicylsäure (ASS) vor. Bei regelmäßigen Konsumenten von ASS in einer Dosis von  $\geq 75$  mg / Tag ist die Rate kolorektaler Karzinome um etwa die Hälfte niedriger als in Vergleichsgruppen [8]. Bei HNPCC Genträgern senkt die tägliche Einnahme von 300-600 mg ASS das kolorektale Karzinomrisiko um 37%, siehe [Studienergebnisse kolorektales Karzinom](#).

Diese und zahlreiche weitere Studien zur Assoziation von kolorektalem Karzinom und bestimmten Formen oder Bestandteilen der Ernährung, zu Mikronährstoffen, Elektrolyten wie Kalzium oder Magnesium oder zu Medikamenten wie niedrigdosiertem ASS oder COX-2 Inhibitoren sind bisher nicht ausreichend validiert für eine spezifische positive Empfehlung zur Prävention [9].

### 3.2 Früherkennung

#### 3.2.1 Bevölkerung (Screening)

Der in der Regel lange zeitliche Verlauf zwischen dem Auftreten von Polypen und ihrer malignen Transformation bietet die Chance zur Früherkennung und Vorbeugung. Die Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut mittels des Guajaktests (gFOBT) senkt die krebsspezifische Mortalität [9]. Immunchemische Tests auf okkultes Blut (iFOBT) haben eine höhere Sensitivität. In Deutschland wird der gFOBT seit dem 1. Januar 2017 durch den iFOBT ersetzt. Ein Multi-Test auf

DNS Veränderungen und auf menschliches Hämoglobin führt zu einer weiteren Steigerung der Sensitivität aber auch der Rate falsch positiver Ergebnisse.

Die Sigmoidoskopie mit prophylaktischer Polypektomie senkt die krebsspezifische Mortalität [9]. Der Effekt ist stärker als der Effekt der Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut. Die totale Koloskopie steigert die Detektionsrate von Karzinomen und präkanzerösen Veränderungen, wurde aber bisher nicht prospektiv mit dem Endpunkt Mortalität validiert. Die Akzeptanz der Endoskopie ist deutlich geringer als die Akzeptanz nicht-invasiver Testverfahren. Die Gesamtmortalität wird durch das Screening nicht gesenkt.

Risiken des Screenings sind Belastungen und Komplikationen durch die Endoskopie insbesondere bei der Durchführung von Polypektomien, falsch negative Ergebnisse der Stuhluntersuchungen und Überdiagnostik bei Personen mit niedrigem Erkrankungsrisiko.

Aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität wird die totale Koloskopie in Deutschland, Österreich und der Schweiz als Standardverfahren empfohlen. Die Empfehlungen sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

**Tabelle 1: Darmkrebs-Screening**

Untersuchung	Deutschland	Österreich
Digitale Rektale Untersuchung	jährlich ab dem 50. Lj.	jährlich ab dem 40. Lj.
Test auf okkultes Blut im Stuhl (immunchemisch, iFOBT)	jährlich zwischen dem 50. und 54. Lj.; zweijährlich ab dem 55. Lj. als Alternative zur Koloskopie	jährlich ab dem 40. Lj.
Totale Koloskopie	ab dem 55. Lj. Wiederholung nach 10 Jahren bei unauffälligem Befund*	ab dem 50. Lj. alle 5-7 Jahre

Legende:

\* Weitere, individuelle Vorgaben zur Wiederholung der Koloskopie werden vom Untersucher gegeben.

Eine ausführlichere Darstellung von Chancen und Risiken der Früherkennung beim kolorektalen Karzinom findet sich in der [Wissensdatenbank](#), eine Auflistung der Ergebnisse randomisierter Studien unter [Studienergebnisse kolorektales Karzinom](#).

## 3.2.2 Risikogruppen

### 3.2.2.1 Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Verwandte ersten Grades sollten in einem Alter koloskopiert werden, das 10 Jahre vor der Erkrankung des Patienten liegt, spätestens aber im Alter von 50 Jahren [9, 10]. Diese Empfehlung gilt auch für Verwandte ersten Grades von Patienten, bei denen vor dem 50. Lebensjahr kolorektale Adenome diagnostiziert wurden. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie in dieser Risikogruppe spätestens nach 10 Jahren wiederholt werden.

### 3.2.2.2 Hereditäre kolorektale Karzinome

Die Diagnostik soll entsprechend den Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der Bundesärztekammer in Deutschland, jenen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie & Hepatologie (ÖGGH) in Österreich bzw. den ESMO Guidelines

[2, 10] erfolgen. Die spezifische genetische Aberration bestimmt das Erkrankungsrisiko und ist Basis des individualisierten Früherkennungs- und Vorbeugungsplans.

### **3.2.2.3 Colitis ulcerosa**

Zur Prophylaxe kann Aminosalicylat eingesetzt werden, Ergebnisse randomisierter Studien mit dem primären Endpunkt der Verhinderung kolorektaler Karzinome nicht liegen vor. Die Empfehlungen zur Früherkennung richten sich nach der Ausdehnung der Kolitis und der Erkrankungszeit. Bei Patienten mit Pancolitis über >8 Jahre oder mit einer linksseitigen Kolitis >15 Jahre soll eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien jährlich erfolgen. Bei Patienten mit high-grade Dysplasien ist die restaurative Proktokolektomie eine effektive prophylaktische Maßnahme.

### **3.2.2.4 Morbus Crohn**

Für diese Patienten kann zurzeit keine Empfehlung bezüglich Prophylaxe und Früherkennung gegeben werden.

## **4 Klinisches Bild**

### **4.1 Symptome**

Charakteristische Frühsymptome fehlen. Die Beschwerden können folgendermaßen klassifiziert werden:

#### Lokale Symptome

- Blut im Stuhl
- Änderungen der Stuhlgewohnheiten
- Schmerzen, Krämpfe
- Ileus

#### Allgemeinsymptome

- ungewollte Gewichtsabnahme
- Leistungsknick
- Symptome der Anämie: Blässe, verminderte Belastbarkeit, Tachykardie bei geringer Belastung
- paraneoplastische Syndrome

Weitere Symptome aufgrund von Metastasen sind Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und / oder pleuraler Metastasierung, seltener Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen oder neurologische Symptome bei cerebraler Metastasierung.

# 5 Diagnose

## 5.2 Diagnostik

### 5.2.1 Erstdiagnose

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, gefolgt von der Ausbreitungsdiagnostik (Staging) bei gesicherter Diagnose, siehe [Tabelle 2](#).

**Tabelle 2: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen und zur Ausbreitungsdiagnostik (Staging)**

Diagnostik	Untersuchung	Anmerkung
neu aufgetretene Symptome	digitale rektale Untersuchung	
	komplette Koloskopie mit Biopsie	spätestens postoperativ, falls präoperativ nicht durchführbar
	Rektoskopie / Sigmoidoskopie mit Biopsie	bei nicht durchführbarer Koloskopie
	virtuelle Koloskopie	bei nicht durchführbarer Koloskopie
Ausbreitung / Therapieplanung	starre Rektoskopie	
	MRT Becken	ggf. + EUS (Endosonographie) bei geplanter Strahlentherapie
	CT + EUS	Alternative zu MRT [9]
	gynäkologische Untersuchung	bei klinischem oder bildgebendem Verdacht auf Infiltration von Vagina oder Uterus
	Zystoskopie	bei klinischem oder bildgebendem Verdacht auf Infiltration der Blase
	Sphinktermanometrie	bei klinischem Verdacht auf Funktionsstörung
	Sonographie Abdomen	Empfehlung S3 Leitlinie
	CT Abdomen (alternativ MRT Abdomen)	zusätzlich empfohlen bei sonographischem V. a. Lebermetastasen oder bei nicht optimaler, tadelloser Beurteilbarkeit in der Sonographie [9]
	Röntgen Thorax in 2 Ebenen	in der S3 Leitlinie empfohlen [9]
	CT Thorax	zusätzlich empfohlen
CEA		

Positronenemissionstomographie (PET) und MRT-Leber gehört nicht zum Standard in der Primärdiagnostik des Rektumkarzinoms.

## 5.3 Klassifikation

Die Klassifikation der Größe des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der TNM Kriterien. Die Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) fasst diese Kriterien in Stadien zusammen, s. [Tabelle 3](#).

**Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien (UICC) [1]**

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
	T3a (< 1 mm)		
	T3b (1 - 5 mm)		
	T3c (5 - 15 mm)		
	T3d (> 15 mm)		
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1 - 2	N1 (1 - 3 betroffene LK)	M0
IIIB	T3 - 4	N1 (1 - 3 betroffene LK)	M0
IIIC	alle T	N2 (≥ 4 betroffene LK)	M0
IV	alle T	alle N	M1

Zusätzlich wird das Rektumkarzinom unterteilt nach dem kaudalen Ende des Primärtumors zur Anokutanlinie. Die Definitionen der Abstände des Primärtumors zur Anokutanlinie sind in den verschiedenen Klassifikationen nicht vollständig identisch, siehe [Tabelle 4](#).

**Tabelle 4: Klassifikation der Lokalisation des Rektumkarzinoms nach dem Abstand des kaudalen Endes des Primärtumors zur Anokutanlinie**

Klassifikation	UICC [1]	ESMO [2]
unteres Rektumdrittel	< 6 cm	< 5 cm
mittleres Rektumdrittel	> 6 - 12 cm	> 5 - 10 cm
oberes Rektumdrittel	> 12 - 16 cm	> 10 - 15 cm

## 5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

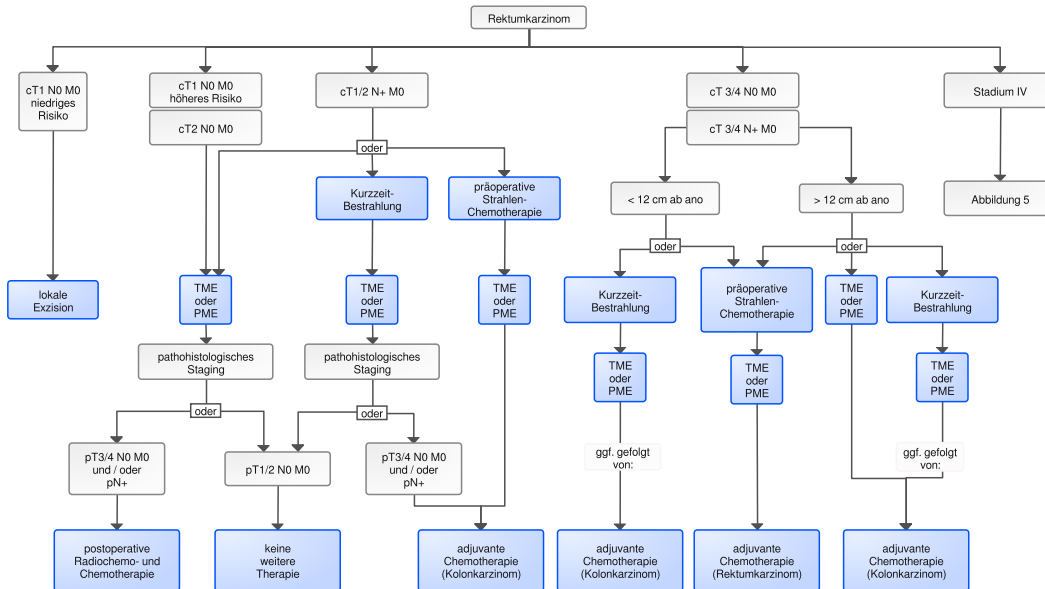
Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands wird die Verwendung von Instrumenten des Geriatrischen Assessment empfohlen, siehe [Wissensdatenbank Geriatrisches Assessment](#). Besonders geeignet sind Tests zur Objektivierung von Mobilität und Komorbidität. Die Indikation zur Durchführung weiterer Tests orientiert sich am klinischen Eindruck und an der geplanten Behandlung. Studien zum prädiktiven Wert von Instrumenten des Geriatrischen Assessments für bestimmte Therapiemodalitäten liegen beim kolorektalen Karzinom bisher nicht vor.

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Grundlage der Behandlungsempfehlung an den Patienten ist die qualitätsgesicherte Erhebung der relevanten Risikofaktoren [2, 9]. Therapie - Algorithmen sind in [Abbildung 4](#) und [5](#) dargestellt.

**Abbildung 4: Stadienadaptierter Therapie-Algorithmus für die Stadien I-III**



Legende:  
 PME - Partielle Mesorektumexzision; TME - Totale Mesorektumexzision;

### 6.1.1 Stadium I

Das Stadium I umfasst die T-Stadien T1 und T2. Eine Sonderform ist das Stadium T1 mit niedrigem Rezidivrisiko.

#### 6.1.1.1 T1 (niedriges Rezidivrisiko)

Bei Karzinomen im Stadium pT1 ist die lokale chirurgische Tumorexzision (Vollwandexzision) als alleinige therapeutische Maßnahme ausreichend, wenn die folgenden Bedingungen zur Einstufung in eine Niedrig - Risiko - Situation erfüllt sind:

- Durchmesser < 3 cm
- G1 / 2: gute oder mäßige histologische Differenzierung
- L0: keine Infiltration von Lymphgefäßen
- V0: keine Infiltration von Blutgefäßen
- R0: komplette Resektion

Die Exzision kann transanal als mikrochirurgische Vollwandexzision oder als direkte Tumorexzision erfolgen.

In diesem Stadium führt weder eine präoperative noch eine postoperative Strahlentherapie oder eine medikamentöse Tumorthherapie zu einer weiteren Reduktion der Rezidivrate.

### 6.1.1.2 T1 (höheres Rezidivrisiko) - T4

cT1 Karzinome mit Grading G3-4 haben ein höheres Rezidivrisiko. Bei dieser Gruppe und bei allen anderen T Stadien gilt als Standard die Mesorektumexzision mit Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets, technisch in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms:

- unteres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von  $\leq 2$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand
- mittleres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von  $\leq 5$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand
- oberes Rektumdrittel: partielle Mesorektumexzision mit einem minimalen distalen Abstand  $\leq 5$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand oder TME.

Im Stadium I führt weder eine präoperative noch eine postoperative Strahlentherapie oder eine medikamentöse Tumortherapie zu einer weiteren Reduktion der Rezidivrate.

### 6.1.2 Stadien II und III

Der Therapieanspruch in den Stadien II und III ist kurativ. Rezidive treten lokal, aber vor allem systemisch in der Leber und/oder in der Lunge auf. Die lokale Rezidivrate liegt bei 5-12% nach TME, die systemische Rezidivrate bei 35-45% in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Erstdiagnose sowie weiteren biologischen und individuellen Risikofaktoren. Aufgrund der anatomischen Situation im kleinen Becken sind Lokalrezidive bei Karzinomen im unteren und mittleren Rektumdrittel besonders komplikationsträchtig. Das rechtfertigt ihre Verhinderung als eigenes, wichtiges Therapieziel. Durch präoperative Strahlenchemo- oder Strahlentherapie und durch qualitätsgesicherte Chirurgie kann die Lokalrezidivrate auf 5-10% gesenkt werden [11]. Die systemische perioperative medikamentöse Tumortherapie trägt ebenfalls zur Reduzierung der Lokalrezidivrate bei, wird aber vor allem mit dem Ziel der Verhinderung von Fernmetastasen empfohlen [12].

#### 6.1.2.1 Operation - Stadien II und III

Im Stadium II und III ist die Primärtherapie abhängig von der Tumorlokalisierung, siehe [Abbildung 4](#). Für Karzinome im unteren und mittleren Rektumdrittel wird die präoperative Strahlen- oder Strahlenchemotherapie empfohlen. Bei Karzinomen im oberen Rektumdrittel wird der Nutzen der Strahlentherapie kontrovers diskutiert. Für diese Patienten kann auch ein Vorgehen analog zum Kolonkarzinom erfolgen, siehe [Leitlinie Kolonkarzinom](#).

Die Resektion des Primärtumors ist zentrales Element der kurativen Therapie. Die Qualität des chirurgischen Eingriffs hat erheblichen Einfluss auf die Prognose. Onkologische Grundsätze für die Operation sind:

- Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets mit Entnahme und histologischer Aufarbeitung von  $\geq 12$  Lymphknoten
- angemessener Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe
- Respektierung der Intaktheit der Faszie des Mesorektums ohne Verletzung derselben
- En - Bloc - Resektion von tumoradhärenten Organen
- Schonung der autonomen Beckennerven



Standard für das mittlere und untere Rektumdrittel ist die TME. Im oberen Rektumdrittel wird eine PME empfohlen, Ergebnisse von Studien zur TME bei Karzinomen im oberen Rektumdrittel stehen aus.

### **6.1.2.2 Strahlentherapie - Stadien II und III**

Strahlen- und die Strahlenchemotherapie senken das lokoregionale Rezidivrisiko und können zur Erhöhung der Heilungsrate beitragen. Das Zielvolumen schließt die Region des Primärtumors sowie die mesorektalen, präsakralen und iliakal internen Lymphabflusswege ein.

Wegen der besonderen Problematik lokaler Rezidive beim Rektumkarzinom wurde die Strahlentherapie intensiv im Rahmen präoperativer Studienkonzepte evaluiert. Alternativen sind die kurzzeitige Strahlentherapie mit hohen Einzeldosen (5 x 5 Gy) oder die längerzeitige, konventionell dosierte Bestrahlung mit Einzeldosen von 1,8 - 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45 - 50,4 Gy.

Die präoperative, konventionell fraktionierte Bestrahlung kann zu einer signifikanten Tumorverkleinerung führen, senkt das lokale Rezidivrisiko, verbessert die krankheitsfreie Überlebensrate und führte in einem Teil der frühen randomisierten Studien zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensraten, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Mit Ausnahme der Tumorverkleinerung gilt dies auch für die neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung. Bei Patienten mit großen lokal fortgeschrittenen Tumoren, bei denen die Tumorverkleinerung das Therapieziel ist, wird daher wegen der höheren lokalen Wirksamkeit die kombinierte Strahlenchemotherapie empfohlen.

Eine Verlängerung des Zeitintervalls zwischen Ende der Bestrahlung und Zeitpunkt der Operation auf 6 - 8 Wochen ist Studien mit einer höheren Rate pathohistologischer Remissionen assoziiert.

Eine ausschließliche adjuvante (postoperative) Strahlentherapie hat weder einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben noch auf die Gesamtüberlebenszeit, trägt aber zur Verringerung der Lokalrezidivraten bei zuvor nicht bestrahlten Patienten bei, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Nach inkompletter Vorderwandresektion im Stadium I ist die Strahlentherapie eine experimentelle Option im Rahmen klinischer Studien. Daten und Empfehlungen zum Vorgehen nach erfolgreicher, primärer Strahlenchemotherapie sind in Kapitel 4. zusammengefasst.

### **6.1.2.3 Strahlenchemotherapie - Stadien II und III**

Bei der perioperativen Chemotherapie muss unterschieden werden zwischen der Applikation von Chemotherapie im Rahmen der Radiochemotherapie und der Gabe von Chemotherapie als adjuvanter Maßnahme nach Strahlenchemotherapie und TME-Chirurgie.

Im Vergleich zur präoperativen alleinigen, konventionell fraktionierten Strahlentherapie führt die kombinierte Strahlenchemotherapie zu höheren pathohistologischen Remissionsraten und einer verbesserten, lokoregionären Kontrolle. Eine Erhöhung der Rate von Patienten mit krankheitsfreiem Überleben oder Gesamtüberlebensrate wurde in den bisher publizierten Studien nicht erzielt, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#).

Die präoperative Strahlenchemotherapie ist einer postoperativen, adjuvanten Strahlenchemotherapie bezüglich des Langzeitüberlebens mindestens gleichwertig. Wegen der niedrigeren

Lokalrezidivraten und der geringeren Langzeittoxizität wird die präoperative Strahlenchemotherapie bei Patienten in den Stadien cT3 und cT4 als Standard empfohlen.

Fluoropyrimidine sind die wirksamsten Medikamente in der kombinierten Strahlenchemotherapie, mit einer niedrigen Nebenwirkungsrate. Die Gabe von 5-Fluorouracil als Dauerinfusion während der Bestrahlung ist effektiver als die Bolustherapie. Eine Modulation des 5-FU Metabolismus durch Folsäure verbesserte die Langzeitergebnisse nicht. Die perioperative Gabe von Capecitabin ist 5-FU nicht unterlegen und führte in einer Studie zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Die Ergebnisse randomisierter Studien zur Kombination von 5-FU oder Capecitabin mit Oxaliplatin während der Strahlentherapie lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die Toxizität der Radiochemotherapie wurde in 4 von 5 Studien deutlich gesteigert. Die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) war in lediglich einer Studie in einer explorativen post-hoc Analyse erhöht. Eine Steigerung der R0 Resektionsraten bzw. eine Erhöhung der Chance auf Sphinktererhalt wurde in keiner der 5 durchgeführten Studien beobachtet, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Die Kombination von Fluoropyrimidinen mit Oxaliplatin wird daher zur neoadjuvanten Radiochemotherapie nicht empfohlen. Details zu Dosierung und Applikation der Chemotherapie sind im Anhang [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#) zusammengefasst.

Daten und Empfehlungen zum Vorgehen nach erfolgreicher, primärer Strahlenchemotherapie sind in Kapitel 4. zusammengefasst.

#### **6.1.2.4 Adjuvante (postoperative) Chemotherapie - Stadien II und III**

Während der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie beim Rektumkarzinom nach einer Rektumresektion ohne präoperative Bestrahlung gesichert ist (siehe Cochrane-Metaanalyse [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#)) wird die adjuvante Chemotherapie *per se* nach einer kombinierter Radiochemotherapie oder Kurzzeitradiatio und TME-Chirurgie kontrovers beurteilt. In einer Metaanalyse, die vornehmlich Studien mit Bolus-Applikation von 5-FU untersucht hat, konnte weder ein Vorteil bei der krankheitsfreien noch bei der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Diese Metaanalyse ist jedoch methodisch sehr problematisch; sie belegt aber zumindest, dass Bolus-Schemata nicht mehr eingesetzt werden sollen. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie sollte demnach eine adjuvante Chemotherapie mit optimalen Fluoropyrimidin-Schemata angeboten werden. Eine gute Datenbasis hat z.B. Capecitabin, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Die vorliegenden Studiendaten erlauben es nicht, dezidierte differenzialtherapeutische Empfehlungen basierend auf dem Grad bzw. Ausmaß des Ansprechens des Tumors auf die neoadjuvante Radiochemotherapie zu machen. Ein genereller Einsatz von Oxaliplatin in der adjuvanten Chemotherapie ist aus den Studiendaten nicht zu rechtfertigen. Jüngere Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko (ypStadium III) sollten über die Möglichkeit einer zusätzlichen Oxaliplatin-Therapie beraten werden, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#) und [13]. Die Dauer der perioperativen Chemotherapie sollte sich insgesamt auf etwa 6 Monate addieren, z.B. durch weitere 5-6 Zyklen Capecitabin adjuvant oder 8 Zyklen FOLFOX.

Es wird zurzeit intensiv diskutiert, ob bei Vorliegen einer kompletten Remission, gesichert durch qualitätsgesicherte bildgebende Verfahren (Endosonographie und MRT), auf eine Operation verzichtet werden kann. Die Datenbasis für ein solches Vorgehen im europäischen Patientengut ist dünn, die Beobachtungszeit der berichteten Patienten kurz. Zum jetzigen Zeitpunkt empfehlen wir den Verzicht auf eine Operation in kompletter Remission (Endosonographie, MRT, makroskopisch, klinisch digitale Untersuchung) nur in Einzelfällen, zum Beispiel bei Patienten mit hohem Operationsrisiko, oder wenn eine Kontinenz-erhaltende Operation nicht möglich ist.

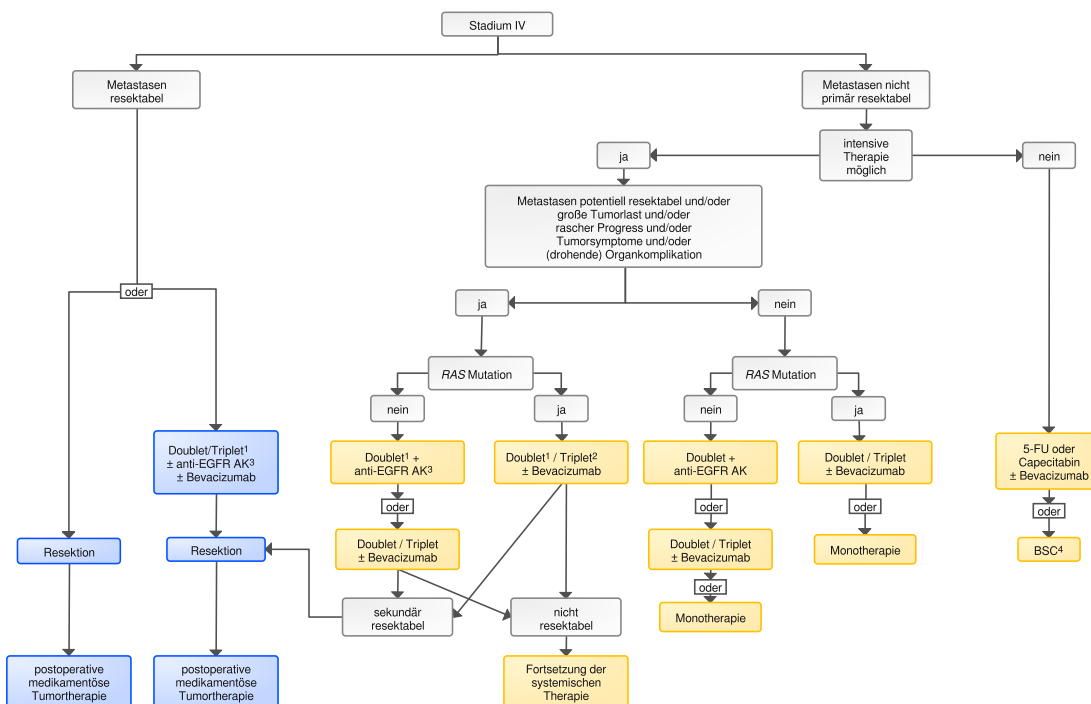
Voraussetzung ist eine ausführliche Aufklärung des Patienten und seine Bereitschaft zu einer engmaschigen, mindestens 5-jährigen Nachsorge.

Bei Patienten mit Lokalisation des Karzinoms im oberen Rektumdrittel, die keine präoperative Strahlen- oder Strahlenchemotherapie erhalten haben, wird im Stadium III ein Vorgehen analog zum Kolonkarzinom empfohlen. Kriterien für eine adjuvante Chemotherapie im Stadium II sind in der [Leitlinie Kolonkarzinom](#) zusammengestellt.

### 6.1.4 Stadium IV

Das Therapieziel von Patienten im Stadium IV galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten 20 Jahren ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25 % der Patienten mit synchron hepatisch metastasiertem, kolorektalem Karzinom ein kuratives Potential besteht [14, 15]. Ein kuratives Potential besteht auch bei Patienten mit hepatischem Rezidiv (s. Kapitel und Kapitel), siehe [Abbildung 5](#).

**Abbildung 5: Therapiestruktur im Stadium IV**



Legende:

<sup>1</sup> FOLFOX - Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin oder Irinotecan

<sup>2</sup> Doublet - Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan; Triplet - Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan

<sup>3</sup> anti-EGFR AK - Antikörper gegen den EGF Rezeptor

<sup>4</sup> auch bei Patienten mit RAS WT und BRAF WT besteht die Option einer Monotherapie, wird aber wegen der geringeren Wirksamkeit nicht als Erstlinientherapie empfohlen;

<sup>5</sup> BSC - Best Supportive Care

In älteren Versionen der deutschen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom wurde eine pragmatische Einteilung der Patienten im Stadium IV in drei Gruppen vorgeschlagen [9], orientiert an der primären Zielsetzung ihrer Therapie:

#### Gruppe 1

- primär technisch resektable Leber- und/oder Lungenmetastasen

## Gruppe 2

- Indikation für eine intensivierete systemische Therapie
  - potenziell resektable Leber- und / oder Lungenmetastasen, im Falle des Ansprechens auf die systemische Therapie
  - tumorbedingte Tumorsymptome, Organkomplikation oder rascher Progress

## Gruppe 3

- multiple Metastasen
  - ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung und/oder
  - ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder
  - schwere Komorbidität.

Ein älterer ESMO Konsensus unterschied 4 Gruppen bei ähnlicher Konzeption [2]. Die neue ESMO Leitlinie hat diese Einteilung zugunsten eines Algorithmus verlassen, der in verschiedenen Hierarchie-Ebenen Patienten-individuelle Charakteristika, Therapieziele und molekulare Faktoren wie *BRAF* Mutationen als Kriterium der Therapieauswahl berücksichtigt [16]. Alle diese Einteilungen erlauben eine pragmatische Orientierung, sind aber in ihren Kriterien nicht prospektiv validiert. Insbesondere die Lage des Primarius (sogenannte sidedness) ist als wichtiges neues prädiktives Kriterium für den Einsatz von Anti-EGFR Antikörpern zu berücksichtigen [17]

### 6.1.4.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen

#### 6.1.4.1.1 Resektabilität

Die krankheitsfreie Überlebensrate von Patienten mit resektablen Leber- oder Lungenmetastasen beträgt bis zu 50% nach 5 Jahren. Als Kriterium für die technische Resektabilität von Metastasen gilt das Erreichen einer R0 Situation.

Neben der technischen Frage der Resektabilität von Metastasen haben Kriterien der Tumorbiologie einen wesentlichen Einfluss auf die Rezidivrate. Bei Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms wurden verschiedene Modelle zur Berechnung und zur prognostischen Bewertung von Risikofaktoren entwickelt. Weit verbreitet ist die Anwendung der Kriterien nach Fong [18], siehe [Tabelle 4](#). Sie beruhen auf Daten primär chirurgisch behandelter Patienten ohne perioperative medikamentöse Tumortherapie. Der Risiko-Score unterstützt eine Nutzen-Risiko-Abschätzung. Er ist kein statisches Instrument zur Festlegung von Kontraindikationen. Neuere retrospektive Analysen zeigen, dass diese Kriterien auch bei Resektion nach perioperativer Chemotherapie Gültigkeit besitzen [19].

**Tabelle 5: Risiko - Score [18]**

• nodal positives Karzinom bei Erstdiagnose
• krankheitsfreies Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und der Diagnose der Lebermetastasen < 12 Monate
• > 1 Lebermetastase in der präoperativen Bildgebung
• CEA präoperativ > 200 ng / ml
• größter Metastasendurchmesser > 5 cm in der präoperativen Bildgebung

Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, ein Score fasst dies zusammen:

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahres-Überlebensrate in % [18, 19]
0	niedrig	60 - 75
1 - 2	intermediär	40 - 45
3 - 5	hoch	15 - 30

Entscheidungen über die Resektabilität von Leber- und Lungenmetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen. Details zur Resektabilität und zur Operationstechnik sind in Kapitel 2. dargestellt.

#### 6.1.4.1.2 Resektion von Lebermetastasen

Die Resektion der Metastasen ist zentraler Bestandteil des kurativen Konzeptes. Eine einheitliche Festlegung von Kriterien für die Resektabilität von Lebermetastasen gibt es nicht. Folgende Bedingungen sollten erfüllt sein:

- Ausschluss nicht resektabler, extrahepatischer Metastasen
- > 30 % funktionsfähiges, residuales Lebergewebe postoperativ
- ausreichender Sicherheitsabstand zu kritischen Lebergefäßen
- keine hepatische Insuffizienz, keine Leberzirrhose Child B oder C
- ECOG 0 - 2
- keine schwere Komorbidität

Entscheidungen über die Resektabilität von Lebermetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

Standard bei der lokalen Therapie von Lebermetastasen ist die offene chirurgische Resektion mit oder ohne perioperative medikamentöse Tumorthherapie. Die laparoskopische Resektion reduziert die Morbidität ohne Einfluss auf die 90-Tage-Mortalität, siehe [Studienergebnisse Kolo- rektales Karzinom](#). Weniger invasive, ablativ Verfahren sind die Radiofrequenzablation, die Lasertherapie oder die stereotaktische Bestrahlung. Für diese Behandlungsformen liegen nur sehr wenige Daten zum Gesamt-Überleben vor. Vergleichende, randomisierte Studien zur onkologischen Gleichwertigkeit dieser Therapieansätze gibt es nicht. Sie werden bei kurativen Konzepten außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

#### 6.1.4.1.3 Resektion von Lungenmetastasen

Isolierte Lungenmetastasen sind seltener. Die Kriterien für die Resektabilität von Lungenmetastasen sind nicht eindeutig definiert. Folgende Bedingungen sollten erfüllt sein:

- Ausschluss nicht resektabler, extrapulmonaler Metastasen
- R0 Resektion möglich
- ausreichendes pulmonales Residualvolumen postoperativ
- ECOG 0 - 2
- keine schwere Komorbidität

Entscheidungen über die Resektabilität von Lungenmetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

Standard bei der lokalen Therapie von Lungenmetastasen war die offene chirurgische Resektion. Eine Alternative sind minimal invasive Resektionen mittels Video - unterstützter Thorakoskopie, wobei hierbei der intraoperative Ausschluss okkulten Lungenmetastasen kritisch zu bewerten ist.

#### **6.1.4.1.4 Perioperative medikamentöse Tumorthherapie**

Indikation und optimale Behandlungsschemata der perioperativen medikamentösen Tumorthherapie sind nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen und müssen im Einzelfall und unter Berücksichtigung der Tumorbiologie diskutiert werden.

Als medikamentöse Tumorthherapie bei resektablen Lebermetastasen wird in den meisten Ländern, basierend auf den Daten der Phase III EORTC 40983 Intergroup Studie, die perioperative Therapie mit FOLFOX, jeweils 3 Monate prä- und postoperativ eingesetzt [14]. Diese Studie zeigte in der primären Intent-to-treat - Analyse eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens nach 3 Jahren um 7%, verfehlte aber das festgelegte statistische Signifikanzniveau. Bei den Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde mit einer perioperativen Therapie das Rezidivrisiko in Relation zur alleinigen chirurgischen Resektion mit einer Hazard Ratio von 0,77 statistisch signifikant und absolut um 8.1% verbessert. Nach 5 Jahren lag die Rate überlebender Patienten um 3-4% höher als in der Kontrollgruppe, dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Wenn eine perioperative Chemotherapie nicht erfolgt/realisiert wird, kann postoperativ eine Chemotherapie, gleichfalls präferenziell mit einem Fluoropyrimidin und Oxaliplatin erfolgen, siehe [Studienergebnisse Koloektales Karzinom](#).

#### **6.1.4.2 Konversionstherapie**

Durch eine sogenannte Konversionstherapie kann die Gruppe der Patienten mit potentiell resektablen Metastasen vergrößert werden. Ziel dieser Therapie ist es, durch Verkleinerung (Downsizing) der Metastasen eine technische Resektabilität zu erreichen. Entsprechend werden Therapieprotokolle mit hohen Ansprechraten und qualitativ guter Remission empfohlen. Ergebnisse großer randomisierter Studien zur optimalen Medikamentenkombination in dieser Patientengruppe liegen nicht vor. In randomisierten und nicht-randomisierten Phase-II Studien wurden Zweifachkombinationen plus Antikörper oder Dreifachkombinationen  $\pm$  Antikörpern aus der palliativen Situation eingesetzt, siehe Kapitel Stadium IV palliative Therapie. In Studien mit unselektierten Patienten waren zwischen 5 und 25%, bei ausschließlicher Lebermetastasierung bis zu 40% der initial nicht resektablen Patienten sekundär resektabel. Empfohlen wird eine Therapiedauer von 2 bis 4, ggf. auch bis zu 6 Monaten, in Abhängigkeit vom Ansprechen. Nach Erreichen der technischen Operabilität sollte die Operation baldmöglichst erfolgen, nicht erst nach Erreichen der maximalen Remission. So kann eine Verstärkung der Lebertoxizität mit konsekutiver Steigerung der chirurgischen Morbidität vermieden werden. Bei einer Konversionstherapie wird alle 8-10 Wochen ein Restaging durchgeführt mit Diskussion der CT- oder MRT Bilder in der interdisziplinären Tumorkonferenz empfohlen. Die Operation sollte 4 Wochen nach Ende der medikamentösen Tumorthherapie durchgeführt werden, bei Bevacizumab-haltiger Therapie nach 6 Wochen. Der Stellenwert einer Fortsetzung der Chemotherapie nach einer R0 oder R1 Resektion der Leberfiliae im Sinne einer Komplettierung der Chemotherapie über 6

Monate ist nicht gesichert ist und sollte im Einzelfall diskutiert werden. Wichtige Faktoren sind auch die Toxizität der bisherigen Therapie und die Komorbidität. Der zusätzliche Stellenwert lokal wirksamer Therapieverfahren bei R1 Resektion ist Gegenstand klinischer Studien.

#### **6.1.4.3 Palliative Therapie**

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 35-45% der Patienten Fernmetastasen auf. Die Rückfallrate ist am höchsten in den ersten beiden Jahren nach Erstdiagnose, nach mehr als 5 Jahren sind Rückfälle selten. Bei einer Subgruppe von Patienten ist auch in dieser Situation eine Heilung möglich, siehe Kapitel Stadium IV mit resektablen Metastasen und Kapitel Stadium IV mit Metastasen nach Konversionstherapie.

Bei der Mehrzahl der Patienten im Stadium IV ist die Therapieintention palliativ. Sie entsprechen der Gruppe 3 der S3 Leitlinie, der Gruppe 4 des ESMO Consensus, siehe Kapitel 2. Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten supportiver Maßnahmen sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden.

Die Auswahl der Therapiestrategie und der dafür günstigsten Medikamentenkombination werden durch zahlreiche Faktoren bestimmt. Entscheidend sind

- mit dem Patienten festgelegte Behandlungsziele
- bisheriger Verlauf der Erkrankung
- Biologie der Erkrankung, z. B. *RAS*- und *BRAF*- Mutationsstatus sowie Lokalisation des Primärtumors
- vorherige Therapie, z. B. präoperative oder adjuvante Chemotherapie
- therapiebedingte Faktoren, d. h. Toxizität, Lebensqualität
- erkrankungsunabhängige Faktoren, wie das biologische Alter und Komorbidität

Biologische Testverfahren für die Auswahl der optimalen Therapie, z. B. Gensignaturen oder In-vitro Sensitivität, sind bisher nicht ausreichend prospektiv validiert. Auch das Monitoring mittels der Bestimmung zirkulierender Tumorzellen oder zirkulierender DNS ist kein Standardverfahren.

##### **6.1.4.3.1 Induktionschemotherapie**

Die Ziele der Induktionstherapie sind abhängig vom Status der Erkrankung (siehe Kapitel 4.) und von der Komorbidität. Der Therapie-Algorithmus ist in [Abbildung 5](#) dargestellt, die publizierten Ergebnisse randomisierter klinischer Studien sind in [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#) zusammengestellt.

Bei Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustands (keine schwere Komorbidität) eine intensive Chemotherapie erhalten können, kann diese durchgeführt werden als

- Doublet (Zweifachkombination): Fluoropyrimidin (5-FU mit Folinsäure, oder Capecitabin) plus ein weiteres Zytostatikum (Irinotecan oder Oxaliplatin) oder
- Triplet (Dreifachkombination): Fluoropyrimidin (5-FU mit Folinsäure, oder Capecitabin) plus Irinotecan und Oxaliplatin.



Anti-EGFR-Antikörper wurden in Kombination mit Doublet-Chemotherapie getestet, siehe Kapitel 3. 1. 1. Daten großer randomisierter Studie zur Triplet-Chemotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab liegen nicht vor. In Kombination mit Bevacizumab führt die Triplet-Chemotherapie zu höheren Remissionsraten als ein Chemotherapie-Doublet + Bevacizumab [20]. Sie führte ebenfalls zu einem längeren progressionsfreien Überleben (PFÜ/PFS). Eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression, damit ggf. zu Symptomatik und erneuter intensiver Therapie, ist auch für Patienten in eindeutig palliativer Indikation ein klinisch relevantes Therapieziel.

Das Zurückhalten/Reservieren von Medikamenten für eine eventuelle Zweitliniensequenz- oder Eskalationstherapie wird aufgrund des Verlusts von 25-30% Patienten pro Therapielinie und der sich mehrenden Daten eines Nutzens einer intensiven Induktionstherapie auch bei Patienten der Gruppe 3 (siehe Kapitel 4.) nicht als Standard empfohlen.

Die Hinzunahme eines monoklonalen Antiköpers zur Kombinationschemotherapie steigerte in vielen Studien die Remissionsraten, das progressionsfreie Überleben, teilweise auch das Gesamtüberleben. Durch die Kombination von Chemotherapie und Antikörpern kann eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von etwa 10 Monaten und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von etwa 30 Monaten erreicht werden [21, 22]. Aufgrund des Wirkmechanismus der Anti-EGFR-Antikörper orientiert sich die Wahl der Medikamente am *RAS* und *BRAF* Mutationsstatus sowie am Sitz des Primärtumors.

#### 6.1.4.3.1.1 *RAS* Wildtyp

Die intakte Signalübertragung über die *RAS* Moleküle ist Voraussetzung für die Wirksamkeit der Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab. Patienten mit Tumoren, in denen eine Mutation in einem der *RAS*-Gene nachgewiesen wurden, (d. h. *KRAS* Exon 2-4 und *NRAS* Exon 2-4), sollen nicht mit einem der Anti-EGFR-Antikörper (d. h. Cetuximab oder Panitumumab) behandelt werden.

Die Frage, ob bei Patienten mit *RAS* Wildtyp primär ein Anti-EGFR-Antikörper eingesetzt werden sollte, wurde in randomisierten Studien untersucht. Dabei wurde die Sequenz Doublet + Cetuximab versus Doublet + Bevacizumab in der Erstlinie einschließlich einem im Protokoll vorgesehenen Crossover zu dem jeweils anderen Antikörper bei Rezidiv/Refraktarität eingesetzt. In der ersten Studie [21] fand sich eine signifikant längere Überlebenszeit für die Sequenz Cetuximab in der Erstlinie, gefolgt von Bevacizumab in der Zweitlinie, mit einer Hazard Ratio von 0,7. In einer zweiten Studie [22] konnte dieser Unterschied nicht nachvollzogen werden, siehe auch Stellungnahme der AIO [23]. Diese Daten sind mittlerweile vor dem Hintergrund der „sidedness“-Debatte weniger relevant. In einer gepoolten Analyse von sechs prospektiven Studien wurde der Einfluss der rechtshemikolischen Lage des Primärtumors, d. h. proximal/oral der Flexura coli sinistra, versus der links hemikolischen Lage, d. h. distal/aboral auf die Therapieergebnisse bei Patienten mit einem *RAS* Wildtyp-Tumor untersucht [17]. Hier zeigte sich zum einen eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit rechtshemikolischem Primärtumor hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Zum anderen fand sich für Patienten mit linkshemikolischem Primärtumor ein deutlicher Benefit durch die Therapie mit anti-EGFR Antikörpern gegenüber dem Kontrollarm mit Chemotherapie +/- Bevacizumab (Hazard Ratio 0,75 für Gesamtüberleben; 0,78 für progressionsfreies Überleben). Patienten mit Tumorsitz im rechten Hemikolon hatten trotz *RAS* WT keinen Benefit von der Gabe von anti-EGFR Antikörpern hinsichtlich progressionsfreiem und Gesamtüberleben. Für die Erstlinientherapie von Patienten mit einem *RAS* WT Tumor und einem Primärtumor im linksseitigen Kolon wird derzeit die Kombination aus anti-EGFR Antikörper und Kombinationschemotherapie empfohlen. Bei Patienten mit *RAS* WT und einem rechtsseitigen Sitz des Primärtumors besteht kein Nutzen eines EGFR-Antiköpers



gegenüber einer Chemotherapie oder einer Bevacizumab-Kombination in der Erstlinientherapie [21].

#### 6.1.4.3.1.2 RAS Mutationen

Bei Patienten mit definierten *RAS* Mutationen kann lediglich Bevacizumab als monoklonaler Antikörper eingesetzt werden. Eine Kombination der Chemotherapie mit Bevacizumab führte gegenüber einer alleinigen Chemotherapie zu signifikanten Verbesserungen der Remissionsraten und des progressionsfreien Überlebens, in einigen Studien auch der Gesamtüberlebenszeit, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Irinotecan und Oxaliplatin sind als Chemokombinationspartner zusammen mit Fluoropyrimidinen etwa äquieffektiv [21, 22]. Die Kombination mit einem Triplet (5-FU, Folinsäure, Irinotecan, Oxaliplatin) führt im Vergleich zu einem Doublet (5-FU, Folinsäure, Irinotecan) zu etwas höheren Remissionsraten und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [20].

#### 6.1.4.3.2 Erhaltungstherapie

Bei der Entscheidung über eine Erhaltungstherapie werden die mögliche Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen gegen eine therapiefreie Zeit unter engmaschiger Beobachtung und Einleitung der erneuten Therapie bei Krankheitsprogress abgewogen.

In randomisierten Studien nach einer Doublet-Induktion mit Oxaliplatin plus Bevacizumab führte eine Erhaltungstherapie mit einem Fluoropyrimidin + Bevacizumab zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression im Vergleich mit einer watch-and-wait Strategie. Nach einer sechsmonatigen Induktionstherapie war indes durch eine Erhaltungstherapie keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachzuweisen, während nach einer etwa 4,5-monatigen Induktionstherapie zumindest ein numerischer Überlebenszeitgewinn für eine Erhaltungstherapie auf der Basis von Fluoropyrimidinen und Bevacizumab nachweisbar war, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Die Monotherapie mit Bevacizumab als Erhaltung war ebenfalls wirksam, aber weniger stark als die Kombination mit einem Fluoropyrimidin, und wird nicht empfohlen. Patienten, die eine Therapieunterbrechung wünschen bzw. bei denen diese sinnvoll erscheint, kann demnach ohne signifikante Verschlechterung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer 6-monatigen Therapie zu einer Pause geraten werden. Auf die signifikant kürzere, progressionsfreie Überlebenszeit sollte hingewiesen werden. Engmaschige Verlaufskontrollen werden in dieser Situation empfohlen. Eine unmittelbare Re-Induktion nach erster Progression unter einer Erhaltungstherapie ist nur bei der Minderheit der Patienten durchführbar. Dennoch sollte die Re-Induktionstherapie im weiteren Gesamttherapieverlauf unbedingt berücksichtigt werden, siehe Kapitel 3.3.

Da in allen Studien Oxaliplatin-haltige Induktionstherapien untersucht wurden, ist unklar, ob die beschriebenen Ergebnisse auf eine Irinotecan-haltige Induktion übertragbar wären. Für Panitumumab und Cetuximab liegen bislang keine Daten aus randomisierten Phase-III Studie vor.

Eine ausführliche Darstellung und Würdigung der drei großen, randomisierten Studien zur Erhaltungstherapie findet sich in der Stellungnahme der AIO [22].

### 6.1.4.3.3 Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie

Für Patienten, deren Tumorerkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, wird die weitere Behandlung von der Vortherapie, vom Therapieziel und dem *RAS* Status bestimmt. Die Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie erfolgt individualisiert. Folgende Grundsätze sollten Beachtung finden:

- Nach Therapie mit einer Irinotecan-basierten Erstlinientherapie sollte Oxaliplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden.
- Nach Vortherapie mit Oxaliplatin sollte Irinotecan mit einem Fluoropyrimidin kombiniert werden.
- Sollte in der Erstlinientherapie eine Bevacizumab-freie Irinotecan-basierte Therapie gewählt worden sein, sollte in der Zweitlinientherapie FOLFOX+ Bevacizumab Einsatz finden.
- Eine Fortführung von Bevacizumab über den Progress in der Erstlinientherapie hinaus führt zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamt-Überlebenszeit.
- Patienten mit *RAS* Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen EGFR Antikörper erhalten haben und für die Zweitlinientherapie einen Remissionsdruck aufweisen, sollten mit einer Kombination aus EGFR Antikörper plus Chemotherapie behandelt werden, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). Das schließt auch einen Wechsel des Zytostatikums ein.
- Cetuximab und Panitumumab sind bei Chemotherapie-refraktären Patienten äquieffektiv. Der Einsatz von Panitumumab nach Versagen von Cetuximab-basierten Schemata stellt keinen Therapiestandard dar, das gilt auch vice versa.
- Für Patienten, die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt wurden, kann eine FOLFIRI-Chemotherapie mit dem antiangiogenetisch wirksamen Aflibercept kombiniert werden. Dies führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.
- In der Zweitlinientherapie führt die Kombination des antiangiogenetisch wirksamen Antikörpers Ramucirumab mit FOLFIRI bei Patienten, die mit einer Oxaliplatin- und Bevacizumab-basierten Erstlinientherapie behandelt worden waren, zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.
- Bei Versagen aller etablierten Chemotherapien und monoklonalen Antikörper führen der orale Multikinase-Inhibitor Regorafenib oder das Fluoropyrimidin Trifluridin / Tipiracil zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#).
- Bei Patienten mit *BRAF* Mutation führt die Hinzunahme von Vemurafenib zu Cetuximab/Irinotecan zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,42; Median 2,4 Monate), siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#) und [Zulassung Kolorektales Karzinom](#).
- Weitere therapeutisch relevante molekulare Subgruppen sind Patienten mit MSI Tumoren für den Einsatz von Pembrolizumab oder Nivolumab sowie Patienten mit HER2-Positivität und Therapieoption mit Trastuzumab/Lapatinib, siehe [Zulassung Kolorektales Karzinom](#). Pembrolizumab wurde im Mai 2017 durch die FDA für Patienten mit MSI Tumoren nach Progression unter Standardtherapie zugelassen.

Für alle Phasen der medikamentösen Tumorthherapie gilt, dass das Auftreten unerwünschter Wirkungen regelmäßig, d. h. bei jedem Therapiezyklus, durch Anamnese, klinische Untersuchung und Laboranalysen überwacht werden sollte. Das Ansprechen auf die Medikamentöse Tumorthherapie wird alle 2 bis 3 Monate mittels klinischer Untersuchung und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert.

#### **6.1.4.3.4 Resektion eines asymptomatischen Primärtumors**

Ob in einer reinen Palliativsituation ein asymptomatischer Primärtumor reseziert werden sollte, ist bisher unklar. Mehrere Metaanalysen zeigen, dass die Entfernung eines asymptomatischen Primärtumors möglicherweise mit einer Prognoseverbesserung assoziiert ist, wobei diese Ergebnisse sehr wahrscheinlich durch Selektionsphänomene beeinflusst wurden. Die Synchronous-Studie ([www.synchronous-trial.de](http://www.synchronous-trial.de)) hat die Rekrutierung beendet, Ergebnisse stehen aus.

#### **6.1.4.3.5 Lokale Therapie bei Oligometastasierung**

Auch in der palliativen Situation kann eine lokale Therapie von Metastasen, vor allem von Lebermetastasen, sinnvoll sind. Entscheidungen über systemische versus lokale Maßnahmen und ggf. über Sequenz- bzw. Kombinationstherapien sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

Für die lokale Therapie von irresektablen Lebermetastasen sind unterschiedliche Verfahren vornehmlich in Fallserien beschrieben worden. Am besten evaluiert ist die intraarterielle Leberperfusion. Im Vergleich zur intravenösen Therapie mit 5-FU/Folinsäure führt sie zu höheren Remissionsraten, aber nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Besser belegt ist die Wirkung der systemischen Chemotherapie [23].

Weitere Ansätze sind Radiofrequenzablation, Lasertherapie, stereotaktische Radiotherapie oder SIRT (selective internal radiation therapy). Randomisierte klinische Studien zum Vergleich dieser Methoden mit medikamentöser Tumorthherapie liegen bislang kaum vor. Als ergänzende Maßnahmen zur systemischen Chemotherapie sind sie im Einzelfall zu prüfen. Die zusätzliche Durchführung einer selektiven internen Radiotherapie (SIRT) in Verbindung mit einer Erstlinienchemotherapie zeigte in einer großen, gepoolten ITT-Analyse weder einen Einfluss auf das progressionsfreie noch auf das Gesamtüberleben, und wird daher nicht empfohlen, siehe [Studienresultate Kolorektales Karzinom](#). Die Indikationsstellung soll in der interdisziplinären Tumorkonferenz unter Berücksichtigung des Gesamttherapiekonzepts und der potentiellen, z. T. erheblichen Toxizität besprochen werden.

#### **6.1.4.3.6 Peritonealkarzinose**

Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit nachgewiesener Peritonealkarzinose ist signifikant schlechter als bei anderen Metastasenmanifestationen. Eine zytoreduktive chirurgische Intervention und hyperthermische intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) sollte außerhalb von klinischen Studien nur an spezialisierten Zentren bei selektionierten Patienten erwogen werden. Kriterien sind guter Allgemeinzustand, lokalisierte und ausschließlich peritoneale Metastasierung ohne Aszites, potenziell R0-Resektabilität. .

## 6.2 Therapiemodalitäten

### 6.2.1 Operation

#### 6.2.1.1 Primärtumor

Standard ist die Mesorektumexzision mit Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets, technisch in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms:

- unteres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von  $\leq 2$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand
- mittleres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von  $\leq 5$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand
- oberes Rektumdrittel: partielle Mesorektumexzision (PME) mit einem minimalen distalen Abstand  $\leq 5$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand

#### 6.2.1.2 Operativer Zugang

Standard ist die offene Operationstechnik. Eine Alternative ist die laparoskopische Operation. Vorteil der offenen Operation ist die kürzere Operationszeit und die kürzere Lernkurve seitens des Chirurgen. Wesentliche Vorteile der laparoskopischen Operation sind das bessere kosmetische Ergebnis und der frühere postoperative Kostenaufbau. Im Rahmen der Fast Track Chirurgie, die für die offene und laparoskopische Rektumchirurgie angewandt wird, sind die Vorteile der laparoskopischen Chirurgie wie schnellere Mobilisation und kürzerer Krankenhausaufenthalt kaum noch signifikant. Die laparoskopische Operation kann in spezialisierten Zentren, am besten unter Studienbedingungen, durchgeführt werden [24].

#### 6.2.1.3 Besondere Situationen

Besondere lokale Situationen sind Ileus, Tumorperforation, Darmperforation oder Infiltration in benachbarte Organe. Bei diesen Patienten ist das Rektumkarzinom in der Regel lokal fortgeschritten, so dass die Resektion im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes positioniert ist. Bei Patienten mit hereditärer Erkrankung sind die Art der genetischen Belastung, Voroperationen und das Gesamtkonzept der Betreuung zu berücksichtigen.

Art und Ausmaß der Resektion werden durch die Lokalisation, die versorgenden Gefäße und das hierdurch definierte Lymphabflussgebiet vorgegeben. Die Operationstechnik ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors, s. [Tabelle 4](#).

### 6.2.2 Strahlentherapie

Strahlentherapie führt zu einer signifikanten Reduktion des Rezidivs für Lokalrezidive, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom. Optionen sind eine präoperative Bestrahlung mit 25 Gy über 5 Tage, oder die Kombination einer Bestrahlung mit 50,4 Gy mit einem Fluoropyrimidin, siehe Kapitel 2.

In den größeren, randomisierten Studien dokumentierte Akutnebenwirkungen der kurzzeitigen, präoperativen Bestrahlung waren Diarrhoe (20%), Dermatitis (5%), Zystitis (2%) und postoperative Wundheilungsstörungen [25]. Langfristige Nebenwirkungen betrafen die anale Sphinkter-

funktion mit erhöhter Stuhlfrequenz (20 vs 8%) und Inkontinenz (50 vs 24%) [26]. In der randomisierten, niederländischen Studie lag die Rate sekundärer Neoplasien nach 12 Jahren höher als in der Kontrollgruppe (14 vs 9%) [27].

Nebenwirkungen der kombinierten Radiochemotherapie (50,4 Gy, infusionales 5-FU) im CTCAE Grad 3/4 waren Diarrhoe (15%), Dermatitis (13%) und Hämatoxizität (7%).

### **6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen**

Die Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien mit den einzelnen Substanzen und den Kombinationen sind in [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#) zusammengefasst.

#### **6.2.3.1 Aflibercept**

Aflibercept ist ein rekombinantes, antiangiogenetisch wirksames Fusionsprotein. In der Zulassungsstudie wurde bei Patienten, die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierter Therapie behandelt worden waren, durch die Zugabe von Aflibercept zu FOLFIRI die Hazard Ratio signifikant verbessert. Das Gesamtüberleben wurde um 1,4 Monate verlängert, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Auch die progressionsfreie Überlebenszeit und die Ansprechrate waren im Aflibercept-Arm besser. Substanzspezifische Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 entsprechen denen antiangiogen wirksamer Substanzen: Hypertonie (+17,8%), Blutungen (+1,3%) (insbesondere Epistaxis), arterielle (+1,3%) und venöse Thrombembolien (+1,6%) sowie Proteinurie (+6,6%). Seltene kritische Komplikationen sind arterielle, thrombembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt. Informationen zum Zulassungsstatus sind in [Kolorektales Karzinom Zulassung](#), zur Bewertung in [Arzneimittel Bewertung Aflibercept](#) zusammengefasst.

#### **6.2.3.2 Bevacizumab**

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. In Kombination mit 5-FU / Folinsäure, Capecitabin, Irinotecan oder Oxaliplatin werden Remissionsraten um 50% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht. In Kombination mit Irinotecan und 5-FU Bolus-Protokollen wurde auch eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit erreicht. Bevacizumab ist sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinientherapie effektiv. Eine Fortsetzung der Bevacizumab-Therapie über den Progress hinaus führte in zwei randomisierten klinischen Studien zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. In der größeren Studie wurde eine signifikante Verbesserung der Hazard Ratio auf 0,81 erreicht, im Median war die Gesamtüberlebenszeit um 1,4 Monate verlängert, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Hypertonie und Proteinurie. Seltener kritische Komplikationen sind arterielle thrombembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.

#### **6.2.3.3 Capecitabin**

Basismedikament in der medikamentösen Tumorthherapie von Patienten mit kolorektalem Karzinom ist 5-Fluorouracil. Capecitabin ist ein orales Fluoropyrimidin, das enzymatisch durch den Tumor zu 5-FU metabolisiert wird. In klinischen Vergleichsstudien war es mindestens so effektiv wie die 5-FU Bolus / Folinsäure Therapie. In der Monotherapie werden Remissionsraten bei bis zu 25%, in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin bei bis zu 45% der Patienten erzielt.

Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Diarrhoe und Hand - Fuß - Syndrom.

#### **6.2.3.4 Cetuximab**

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den EGF Rezeptor. Die Remissionsrate als Monotherapie in der Zweitlinie liegt bei 8 %. In der Erstlinientherapie bei Patienten mit *KRAS* Wildtyp werden Remissionsraten von 55 - 65% erzielt, jeweils in Kombination mit 5-FU / Folinsäure und Irinotecan oder Oxaliplatin. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird verlängert. Die Daten zum Gesamtüberleben sind uneinheitlich. Patienten mit definierten *RAS* Mutationen (*KRAS* Gene Exon 2-4, *NRAS* Gene Exon 2-4) haben keinen Nutzen von der Therapie und in einigen Chemotherapiekombinationen sogar einen Trend zu kürzerer Überlebenszeit. Da es Hinweise auf eine bislang nicht verstandene negative Interaktion mit Capecitabin und Bolus 5-FU Protokollen gibt, wird die Kombination von Cetuximab mit oralen Fluoropyrimidinen und Bolus 5-FU Protokollen nicht empfohlen, siehe auch [Zulassung Kolorektales Karzinom](#). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftrat, waren eine akneförmige Dermatitis und Infusionsreaktionen. Eine prophylaktische Therapie der Akne-förmigen Dermatitis sollte mit Doxycylin oder Minocyclin erfolgen. Medikamente zur Prophylaxe von Infusionsreaktionen sind Kortikosteroide und H1-Blocker. Die zweiwöchentliche Gabe (500mg/m<sup>2</sup>) war der wöchentlichen Cetuximab-Gabe (400 / 250 mg/m<sup>2</sup>) in einer randomisierten Studie gleichwertig, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#).

#### **6.2.3.5 5-Fluorouracil**

5-Fluorouracil kommt in fast in allen Formen der medikamentösen Tumorthherapie von Patienten mit kolorektalem Karzinom vor. Das beste Risiko-Nutzen-Verhältnis hat die intravenöse Dauerinfusion über 24 - 48 Stunden nach einer vorherigen Gabe von Folinsäure, die Remissionsraten betragen bis zu 30%. Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Patienten mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie, neutropenischem Fieber, schwerer ulzeröser Mukosits u. a..

#### **6.2.3.6 Irinotecan**

Irinotecan ist ein Topoisomerase I Inhibitor. In Kombination mit 5-FU / Folinsäure betragen die Remissionsraten 40 - 50%. Das progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit werden gegenüber einer Fluoropyrimidin-Therapie signifikant verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Diarrhoe, Übelkeit / Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber. Die Substanz kann wöchentlich, zwei- oder dreiwöchentlich appliziert werden.

#### **6.2.3.7 Mitomycin**

Mitomycin ist ein zytostatisch wirkendes Antibiotikum. In Kombination mit 5-FU steigert es die Remissionsraten und verlängert die progressionsfreie Überlebenszeit. Schwere Nebenwirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in auftraten, war Thrombozytopenie. Seltene kritische Komplikation sind ein hämolytisch-urämisches Syndrom und Lungenfibrose. . Mitomycin wurde in den vergangenen Jahren hauptsächlich in Kombination mit 5-FU Derivaten in der Chemotherapie-refraktären Situation eingesetzt. Die Ergebnisse in dieser Situation sind indes

jüngeren Analysen zufolge kaum besser als Best Supportive Care, so dass der Einsatz dieser Substanz nicht mehr empfohlen wird.

#### **6.2.3.8 Oxaliplatin**

Oxaliplatin ist ein Platinderivat. Es ist hoch wirksam in Kombination mit Fluoropyrimidinen (5-FU/Folinsäure, Capecitabin). In der Erstlinientherapie steigert es die Remissionsraten auf 40 - 60% und verlängert das progressionsfreie Überleben gegenüber 5-FU/FS. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Übelkeit / Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis und Polyneuropathie. Die intravenöse Gabe von Calcium und Magnesium kann das Polyneuropathie-Risiko nicht reduzieren.

#### **6.2.3.9 Panitumumab**

Panitumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den EGF Rezeptor. Bei Patienten mit KRAS Wildtyp - Tumoren lag die Remissionsrate in der Zweitlinientherapie bei 10% für die Monotherapie und bei 35% für die Kombination mit FOLFIRI nach Versagen von Oxaliplatin ± Bevacizumab. Das Ansprechen auf Panitumumab ist abhängig von Mutationen in den *RAS* Genen. In der Zulassungsstudie zeigte sich bei Patienten mit *RAS* Wildtyp eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit für die Kombination Panitumumab / Chemotherapie gegenüber dem reinen Chemotherapiearm, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Bei Patienten, die bei Vorliegen einer Mutation in einem der *RAS* Gene mit Panitumumab behandelt worden waren, waren progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit schlechter. Schwere Nebenwirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftrat, war eine akneiförmige Dermatitis. Eine prophylaktische Therapie der Akne-förmigen Dermatitis sollte mit Doxycyclin oder Minocyclin erfolgen.

#### **6.2.3.10 Ramucirumab**

Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Zugelassen ist er für die Zweitlinientherapie bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom im Rezidiv oder bei Refraktarität nach Therapie mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab wurde es einer Phase-III-Studie in Kombination mit FOLFIRI getestet. Die Hinzunahme von Ramucirumab führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von 4,7 auf 5,7 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,77 und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 11,7 auf 13,3 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,84, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die in der Zulassungsstudie bei mehr als 5% der mit Ramucirumab in der Kombinationstherapie behandelten Patienten und häufiger als in der Kontrollgruppe auftraten, waren Neutropenie (28%) und Hypertonie (11%). Fatigue (12%) und Diarrhoe (10%) waren nicht signifikant häufiger als in der Chemotherapie-Kontrolle. Informationen zum Zulassungsstatus sind in [Kolorektales Karzinom Zulassung](#), zur Bewertung in [Arzneimittel Bewertung Ramucirumab](#) zusammengefasst.

#### **6.2.3.11 Regorafenib**

Regorafenib ist ein oraler Multikinasehemmer, der die Aktivität multipler Proteinkinasen blockiert, u.a. solcher, die beteiligt sind an der Regulation der Tumorangiogenese, der Onkoge-



nese sowie des Mikroenvironments beteiligt sind. Bei Patienten nach Versagen aller etablierten Chemotherapien wurde in zwei Phase-III Studien gezeigt, dass eine Regorafenib-Monotherapie im Vergleich mit Best Supportive Care die Gesamtüberlebenszeit statistisch signifikant in der Metaanalyse mit einer Hazard Ratio von 0,76 verbessert, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Regorafenib führt bei vielen Patienten zu Therapiebeginn zu symptomatischer Toxizität. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Regorafenib behandelten Patienten in der Zulassungsstudie und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren Fatigue (+6%), Diarrhoe (+4%), Hand-Fuß-Syndrom (+17%) und Hypertonie (+6%). Nebenwirkungen treten im Median nach 14 Tagen auf und erfordern daher zu Therapiebeginn ein engmaschiges Monitoring (z. B. wöchentlich) und ggf. eine konsequente Dosisreduktion. Informationen zum Zulassungsstatus sind in [Kolorektales Karzinom Zulassung](#) zusammengefasst.

### **6.2.3.12 Trifluridin / Tipiracil**

Trifluridin/Tipiracil ist ein neues orales Zytostatikum. Es besteht aus Trifluridin, einem Thymidin-Analogen, und Tipiracilhydrochlorid, einem Thymidinphosphorylase-Inhibitor. Die zytotoxische Komponente ist Trifluridin, Tipiracil hemmt ihren raschen Abbau. In einer Phase-III-Studie an rezidivierten oder refraktären Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach mindestens zwei Standardchemotherapien führte Trifluridin/Tipiracil zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,48; Median 0,3 Monate) und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von (Hazard Ratio 0,68; Median 1,7 Monate) siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Die Remissionsrate lag bei 1,6%. TAS-102 wird über jeweils 5 Tage in zwei aufeinanderfolgenden Wochen eingenommen, gefolgt von 2 Wochen Pause. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, waren Neutropenie (38%), Leukozytopenie (21%), febrile NeutropenieAnämie (18%) und Thrombozytopenie (5%). Febrile Neutropenie trat bei 4% der Patienten auf. Diese Komplikationen erfordern engmaschiges Monitoring des Blutbildes und ggf. eine Dosisreduktion. Informationen zum Zulassungsstatus sind in [Kolorektales Karzinom Zulassung](#) zusammengefasst.

## **7 Rehabilitation**

Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie von Patienten mit Kolonkarzinom können zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen, die gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich erfordern. Ziele der Rehabilitation sind Schulung in der Stomaversorgung, Wiedererlangung der Kontinenz, Förderung von regelmäßiger physischer Aktivität, Ernährungsschulung, Umgang und Überwindung von Rezidivangst und anderen psychoonkologischen Störungen sowie die berufliche Wiedereingliederung.

Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

## **8 Nachsorge**

Die Nachsorge von Patienten mit kolorektalem Karzinom erfolgt strukturiert. Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und



Vorsorge. Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom kann die intensive, strukturierte Nachsorge zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen [28], siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#).

Nach Abschluss der Primärtherapie sind ggfs. folgende Untersuchungen erforderlich:

- Koloskopie, falls präoperativ nicht durchgeführt

Die Nachsorge erfolgt stadien- und risikoadaptiert, siehe [Tabelle 6](#).

**Tabelle 6: Strukturierte Nachsorge**

Untersuchung	Monate	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sonographie Abdomen		X		X		X		X					X		X		X
CT Abdomen / Thorax		X		X		X		X		X		X		X		X	
Koloskopie				X									X		X		X

Legende:

X Empfehlungen in Deutschland; X Empfehlungen in Österreich; X Empfehlungen in der Schweiz;

## 9 Literatur

1. Wittekind C, Meyer HJ: TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010
2. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.: ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 23:2479-2516, 2012. DOI:10.1093/annonc/mds236
3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Darm, 8. Auflage 2012; 36 - 39
4. Majek O, Gondos A, Jansen L et al.: Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. Br J Cancer 106:1875-1880, 2012. DOI:10.1038/bjc.2012.189
5. Krebsstatistik Austria [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebskrankungen/dickdarm\\_enddarm/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebskrankungen/dickdarm_enddarm/index.html)
6. Krebsstatistik Schweiz <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infothek/onlinebd/stat-tab/01.topic.9.html>
7. Lynch HAT, Gatalica Z, Knezetic J: Molecular genetics and hereditary colorectal cancer: resolution of the diagnostic dilemma of hereditary polyposis colorectal cancer, Lynch syndrome, familial colorectal cancer type X and multiple polyposis syndromes. ASCO Educational Booklet, 2009. [http://www.asco.org/ASCOv2/Education+%26+Training/Educational+Book?&vmview=edbk\\_detail\\_view&confID=65&abstractID=39](http://www.asco.org/ASCOv2/Education+%26+Training/Educational+Book?&vmview=edbk_detail_view&confID=65&abstractID=39)

8. Algra AM, Rothwell PM: Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomized trials. *Lancet Oncol* 13:518-527, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70112-2,
9. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2013, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-007OL.html>
10. Balmana J, Castells A, Cervantes A: Familial colorectal cancer risk: Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 21:v78-v81, 2010. DOI:10.1093/annonc/mdq169
11. Gaedcke J, Liersch T, Hess C, Becker H, Rödel C, Ghadimi BM: Rektumkarzinom: Aktueller Stand der multimodalen Therapie – wann und wie? *Zentralbl Chir* 136:334-342, 2011. DOI:10.1055/s-0031-1271581
12. Rödel C, Hofheinz R, Liersch T: Rectal cancer: state of the art in 2012. *Curr Opin Oncol* 24:441-447, 2012. DOI:10.1097/CCO.0b013e328352ea02
13. [http://www.aio-portal.de/tl\\_files/aio/stellungnahmen/Statement\\_AIO\\_KRK\\_Leitgruppe\\_072014\\_Rektum\\_Ca.pdf](http://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/Statement_AIO_KRK_Leitgruppe_072014_Rektum_Ca.pdf)
14. Nordlinger B, van Cutsem E, Gruenberger T et al.: Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 20:985-992, 2009. DOI:10.1093/annonc/mdn735
15. Alberts SR: Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 (Epub). DOI:10.1016/j.critrevonc.2012.02.007
16. van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al.; ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:1386-1422, 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
17. Arnold D, Lueza B, Douillard JY et al.: Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* Apr 12, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx175
18. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al.: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer, analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230:309-318, 1999. PMID:10493478
19. Merkel S, Bialecki D, Meyer T et al.: Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 100:349-357, 2009. DOI: 10.1002/jso.21346
20. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al.: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFOXIRI plus cetuximab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 16:1306-1315, 2015. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00122-9
21. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al.: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1065-1075, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4
22. [http://www.aio-portal.de/tl\\_files/aio/stellungnahmen/Statement%20der%20AIO-KRK%20Leitgruppe\\_RASwt\\_update%2018\\_02\\_2015.pdf](http://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/Statement%20der%20AIO-KRK%20Leitgruppe_RASwt_update%2018_02_2015.pdf)

23. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D: Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, CD007823, Issue 3, 2009. DOI: [10.1002/14651858.CD007823.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007823.pub2)
24. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA et al.: A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 372:1324-1332, 2015. DOI:[10.1056/NEJMoa1414882](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414882)
25. Wong RKS, Tandan V, De Silva S, Figueredo A: Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD002102. DOI: [10.1002/14651858.CD002102.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002102.pub2).
26. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al.: Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 23:5644-5650, 2005. DOI:[10.1200/JCO.2005.08.144](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.144)
27. Van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al.: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 12:575-582, 2011. DOI:[10.1016/S1470-2045\(11\)70097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70097-3)
28. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, CD002200, Issue 1, 2007. DOI:[10.1002/14651858.CD002200.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002200.pub2)

## 11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

- [Kolon- und Rektumkarzinom – medikamentöse Tumorthherapie](#)

## 12 Studienergebnisse

- [Kolon- und Rektumkarzinom - Studienergebnisse](#)

## 13 Zulassungsstatus

- [Kolorektales Karzinom - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

## 14 Links

Deutsche ILCO, <https://www.ilco.de/>

## 15 Anschriften der Verfasser

**Prof. Dr. med. Ralf-Dieter Hofheinz**

Universitätsmedizin Mannheim

III. Medizinische Klinik

Theodor-Kutzer-Ufer 1-3

68167 Mannheim

Tel: 0621 383-2854

Fax: 0621 383-2488

[ralf.hofheinz@umm.de](mailto:ralf.hofheinz@umm.de)

**Prof. Dr. med. Dirk Arnold**

Asklepios Klinik Altona  
Hämatologie, Internistische Onkologie, Palliativmedizin  
Paul-Ehrlich-Str. 1  
22763 Hamburg  
Tel: 040 181881-1211  
Fax: 040 181881-4904  
[d.arnold@asklepios.com](mailto:d.arnold@asklepios.com)

**Prof. Dr. med. Markus Borner**

Privatklinikgruppe Hirslanden  
Rossimattstr. 26b  
CH-3074 Muri  
[markus.borner@muri-be.ch](mailto:markus.borner@muri-be.ch)

**PD Dr. med. Gunnar Folprecht**

Universitätsklinikum Carl-Gustav Carus der TU Dresden  
Medizin Klinik und Poliklinik I  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden  
Tel: 0351 4584794  
Fax: 0351 4585312  
[gunnar.folprecht@uniklinikum-dresden.de](mailto:gunnar.folprecht@uniklinikum-dresden.de)

**Prof. Dr. med. B. Michael Ghadimi**

Universitätsmedizin Göttingen  
Klinik f. Allgemein- u. Viszeralchirurgie  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen  
Tel: 0551 398700  
[mghadimi@uni-goettingen.de](mailto:mghadimi@uni-goettingen.de)

**Prof. Dr. med. Ullrich Graeven**

Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach  
Innere Medizin I  
Klinik für Hämatologie, Onkologie  
Viersener Str. 450  
41063 Mönchengladbach  
Tel: 02161 892-2201  
Fax: 02161 892-2202  
[ullrich.graeven@mariahilf.de](mailto:ullrich.graeven@mariahilf.de)

**Prof. Dr. med. Holger Hebart**

Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd  
Zentrum Innere Medizin  
Wetzgauer Str. 85  
73557 Mutlangen  
Tel: 07171 7011302  
Fax: 07171 7011309  
[holger.hebart@stauferklinikum.de](mailto:holger.hebart@stauferklinikum.de)

**Prof. Dr. med. Susanna Hegewisch-Becker**

Onkologische Schwerpunktpraxis Hamburg Eppendorf  
Eppendorfer Landstr. 42  
20249 Hamburg  
Tel: 040 4602001  
Fax: 040 473547  
[hegewisch@hope-hamburg.de](mailto:hegewisch@hope-hamburg.de)

**Prof. Dr. med. Volker Heinemann**

Universität München, Klinikum Großhadern  
III. Medizinische Klinik  
Abteilung Hämatologie und Onkologie  
Marchioninistr. 15  
81377 München  
Tel: 089 7095-3019  
Fax: 089 7095-8875  
[volker.heinemann@med.uni-muenchen.de](mailto:volker.heinemann@med.uni-muenchen.de)

**Dr. med. Thomas Meybier**

Klinik Bellevue Bad Soden-Salmünster  
Fachklinik für onkologische Rehabilitation und Anschlußrehabilitation  
Brüder-Grimm-Str. 20  
63628 Bad Soden-Salmünster  
Tel: 06056 72-107  
Fax: 06056 72-150  
[dr.meybier@hamm-kliniken.de](mailto:dr.meybier@hamm-kliniken.de)

**Dr. Ron Pritzkeleit**

Institut für Krebsepidemiologie  
Krebsregister Schleswig-Holstein  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
Tel: 0451 500-5446  
[ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de](mailto:ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de)

**Prof. Dr. med. Claus Rödel**

Johann-Wolfgang-Goethe Universität  
Universitätsklinikum Frankfurt a. M.  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a. M.  
Tel: 069 6301-5130  
[Clausmichael.Roedel@kgu.de](mailto:Clausmichael.Roedel@kgu.de)

**Univ.-Prof. Dr. Werner Scheithauer**

Medizinische Universität Wien  
Klinik f. Innere Med. I  
Abt. f. Onkologie  
Währinger-Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
Tel: 0043 1 404004445  
Fax: 0043 1 404005462  
[werner.scheithauer@meduniwien.ac.at](mailto:werner.scheithauer@meduniwien.ac.at)

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Thaler**

Klinikum Kreuzschwestern Wels GmbH  
IV. Interne Abteilung  
Grieskirchnerstr. 42  
A-4600 Wels  
Tel: 0043 7242 415-3451  
Fax: 0043 7242 415-3956  
[josef.thaler@klinikum-wels.at](mailto:josef.thaler@klinikum-wels.at)

**Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann**

Amb. Gesundheitszentrum der Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie  
Augustenburger Platz 1  
13344 Berlin  
Tel: 030 450553219  
[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)

## **16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen